

УДК 616-006.04:578.245

© Г.І. Максим'як<sup>1</sup>, В.Є. Жильчук<sup>1</sup>, А.В. Жильчук<sup>1</sup>, Ю.Й. Кудрявець<sup>2</sup>,  
А.Л. Воронцова<sup>2</sup>, О.М. Ніколаєнко<sup>3</sup>Рівненський обласний онкологічний диспансер<sup>1</sup>  
Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р.Є. Кавецького НАН України<sup>2</sup>  
Науково-виробничий центр "ЕРБІСОЛ"<sup>3</sup>**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ІНФУЗІЙ 5-ФТОРУРАЦИЛУ В ПОЄДНАННІ ІЗ ПРЕПАРАТАМИ КЛАСУ "ЕРБІСОЛ" ТА ІНТЕРФЕРОНОМ-АЛЬФА У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ДИСЕМІНОВАНИЙ РАК ПРЯМО КИШКИ**

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ІНФУЗІЙ 5-ФТОРУРАЦИЛУ В ПОЄДНАННІ ІЗ ПРЕПАРАТАМИ КЛАСУ "ЕРБІСОЛ" ТА ІНТЕРФЕРОНОМ-АЛЬФА У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ДИСЕМІНОВАНИЙ РАК ПРЯМО КИШКИ – Роботу присвячено пошуку найбільш ефективних схем медикаментозного лікування хворих на дисемінований рак прямо кишки (РПК), оскільки за останні роки ріст цієї захворюваності значно збільшився практично у всіх країнах, в тому числі і в Україні. Було досліджено ефективність та токсичність режиму добових щотижневих інфузій 5-фторурацилу в поєднанні з препаратами класу "Ербісол Ультрафарм", а також досліджено ефективність "Ербісол Ультрафарм" разом з інтерфероном-альфа. Встановлено, що поєднання препарату "Ербісол Ультрафарм" як з щотижневою інфузією 5-фторурацилу, так і з ІФН-альфа підвищує ефективність лікування, збільшує тривалість часткового ефекту, стабілізацію захворювання та медіану виживаності, при цьому зменшує токсичні прояви хіміотерапії і покращує якість життя хворих.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНФУЗИЙ 5-ФТОРУРАЦИЛА В КОМПЛЕКСЕ С ПРЕПАРАТАМИ КЛАССА "ЭРБИСОЛ" И ИНТЕРФЕРОНОМ-АЛЬФА В ЛЕЧЕНИ БОЛЬНЫХ ДИСSEМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ – Работа посвящена поиску более эффективных схем медикаментозного лечения больных раком прямой кишки (РПК), поскольку за последние годы рост заболеваемости РПК существенно увеличился практически во всех странах, в том числе и в Украине. Была исследована эффективность и токсичность режима суточных еженедельных инфузий 5-фторурацила в комплексе с препаратами класса "Эрбисол Ультрафарм", а также исследована эффективность "Эрбисол Ультрафарм" совместно с интерфероном-альфа. Установлено, что объединение препарата "Эрбисол Ультрафарм" как с еженедельной инфузией 5-фторурацила, так и с ИФН-альфа повышает эффективность лечения, увеличивает длительность частичного эффекта, стабилизацию заболевания и медиану выживаемости, при этом уменьшает токсические проявления химиотерапии и улучшает качество жизни больных.

EFFICACY OF 5-FLUOROURACIL INFUSION IN COMBINATION WITH DRUGS OF ERBISOL CLASS AND INTERFERON-ALPHA IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DISSEMINATED CANCER OF THE RECTUM – The goal of the studies was to examine efficacy and toxicity of the regime of weekly diurnal infusions of 5-fluorouracil in combination with "Erbisol® Ultrapharm". The results have displayed that combination of "Erbisol® Ultrapharm" with weekly infusion of 5-fluorouracil increases the treatment efficacy, the duration of partial effect by 3,3-4,4 months, stabilization of the disease by 5,5-6,4 months, survival median by 6,3-7,1 months and also decreases the toxic effects of chemotherapy and improves the patients life quality. Joint application of the "Erbisol Ultrafarm ®", "Erbisol ®" and IFN-alpha in the treatment of patients with disseminated CRC increases the effectiveness of drug treatment schemes for patients with CRC liver metastases.

**Ключові слова:** рак прямо кишки, ербісол, інтерферон-альфа, хіміотерапія.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, эрбисол, интерферон альфа, химиотерапия.

**Key words:** rectal cancer, erbisol, interferon alpha, chemotherapy.

**ВСТУП** Проблема лікування хворих на рак прямо кишки (РПК) залишається в центрі уваги багатьох провідних вітчизняних та зарубіжних онкологів [1, 2]. За останні роки ріст захворюваності на РПК значно збільшився практично у всіх країнах, в тому числі і в Україні [3].

Слід зазначити, що 70-80 % вперше зареєстрованих хворих на РПК мають поширену III-IV стадію захворювання, і в більшості частини цих хворих має місце метастатичне ураження печінки; тільки 20 % хворих мають інші локалізації віддалених метастазів, а в 20-40 % випадків хворі мають ще й нерезектабельну форму пухлини. Все це зумовлює поняття "неоперабельності" переважно більшості хворих на момент встановлення діагнозу. Особливо актуальності набуває проблема метастазування РПК в печінку. На момент встановлення діагнозу РПК у 25-30 % хворих вже мають місце метастази в печінку, що значно погіршує прогноз перебігу захворювання: середня тривалість життя таких пацієнтів становить 6-9 місяців [4, 5, 6].

На сьогодні єдиним методом лікування в таких випадках залишається паліативна хіміотерапія 5-фторурацилом, який часто поєднується із лейковорином. Сподівання на суттєве покращання результатів лікування первинно нерезектабельного РПК шляхом застосування препаратів нового покоління таких, як кампто, еклоксатин та ін. не виправдалися. В кращому випадку ці препарати дозволяють досягнути 15-16-місячно виживаності хворих [6]. Наведені результати свідчать про необхідність подальшого пошуку нових способів паліативного лікування таких хворих.

Перспективним в цьому відношенні є препарати класу "ЕРБІСОЛ": "Ербісол" та "Ербісол Ультрафарм" (НПЦ "Ербіс", Київ, Україна). Ці препарати представляють собою низькомолекулярний комплекс природних органічних сполук негормональної природи, виділених із ембріональної тканини тваринного походження, і містять глікопептиди, пептиди, нуклеотиди, амінокислоти. Фармакологічні властивості та активність препаратів зумовлені вмістом в них біологічно активних пептидів, зокрема, специфічних глікопептидів, які активують імунну систему та сприяють ліквідації патологічних змін в органах і тканинах. Основний імунomodуючий ефект препаратів проявляється за рахунок активації макрофагів та відновлення функціонально активності органів і тканин, а також NK-клітин (CD3<sup>+</sup>/16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>) і Т-кілерів (CD3<sup>+</sup>/16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>) [7], які володіють високим потенціалом протипухлинного захисту організму.

Осоливістю цих препаратів є те, що "Ербісол" активує рівною мірою як макрофаги, так і лімфоцити-кілери, а "Ербісол Ультрафарм" переважно активує кілерні

клітини і деякою мірою – макрофаги. Тому “Ербісол” сприяє захисту та репарації нормальних клітин, пошкоджених від дії хіміотерапії, що дозволяє краще перенести побічні наслідки хіміотерапії, а потім активувати процес регенерації органів і тканин. Препарат гальмує процеси перекисного окиснення ліпідів в мембранах гепатоцитів тварин під час інтоксикації, підвищує активність глутатіонзалежно антиоксидантно системи крові, не впливаючи при цьому на активність ферментів мікросомального окиснення та на вміст цитохрому Р-450. Препарат “Ербісол” має протизапальні властивості, нормалізує функції гепатоцитів, стабілізує плазматичні мембрани, попереджує розвиток дистрофії та цитолізу під час ураження печінки. Крім того, імуномодулятор “Ербісол” певною мірою активує процеси регенерації печінки, що сприяє заміщенню загинувших гепатоцитів здоровими і послаблює тяжкість захворювання [7].

У хворих з імунодепресією Т-клітинного імунітету, який часто спостерігається при онкозахворюваннях, “Ербісол Ультрафарм” сприяє нормалізації кількості Т-лімфоцитів (CD3+), Т-хелперів (CD4+), цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD8+), зменшує кількість і активацію В-лімфоцитів [8]. Препарат відновлює баланс Th1 та Th2-цитокінів: сприяє посиленню продукції інтерлейкіну (ІЛ)-1, ІЛ-2, ІЛ-12, фактора некрозу пухлини (ФНП)- $\alpha$ , інтерферонів ( $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ ), які в цілому активують клітинний імунітет; при цьому “Ербісол® Ультрафарм” пригнічує продукцію ІЛ-4 та ІЛ-10 [9]. Слід зазначити, що призначення даного імуномодулятора при лікуванні онкологічних хворих призводить до зменшення патологічно високого рівня ІЛ-1 та ФНП- $\alpha$ .

Попередніми дослідженнями показано, що “Ербісол Ультрафарм” є метаболічним антимуагеном, якому притаманна здатність попереджати виникнення змін у геномі клітин і забезпечувати його стабільність [10]. Застосування препарату “Ербісол Ультрафарм” сприяло зниженню кількості абераційних, мультиабераційних та анеуплоїдних клітин, що свідчить про зменшення мутагенно дії на генетичний апарат лімфоцитів периферично крові та підвищення репаративних систем клітин [11]. Дія спрямована тільки на патологічні процеси та індиферентна для здорового організму і за умов нормалізації параметрів гомеостазу, вплив препаратів на організм стає мінімальним [12].

Препарати класу “ЕРБІСОЛ” належать до нетоксичних речовин, для них невластиві кумулятивні властивості, вони не викликають алергізуючого, канцерогенного, тератогенного та мутагенного ефектів.

При застосуванні цих препаратів у лікуванні онкологічних хворих знижується частота проявів побічних ефектів хіміо- та променевої терапії, значно скорочується тривалість курсів лікування та реабілітації, скорочуються терміни загоєння ран та частота післяопераційних ускладнень [13].

Метою даної роботи був пошук найбільш ефективних схем медикаментозного лікування хворих на дисемінований рак прямої кишки: дослідити ефективність та токсичність режиму добових щотижневих інфузій 5-фторурацилу (схема Roswell Park) в поєднанні з препаратами класу “Ербісол Ультрафарм”, а також дослідити ефективність препарату “Ербісол Ультрафарм” сумісно із “Інтерфероном-альфа”.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Дослідження проводили

під час лікування 81 хворого на РПК з метастазами в печінку, яким було проведено хірургічне лікування.

Прогресування захворювання наступило через 4,5-10,3 місяців після операції. За гістологічною будовою пухлини – аденокарциноми різного ступеня диференціації. Всіх хворих було поділено на IV групи:

I група (20 хворих) – контрольна; м було проведено інфузійну терапію за схемою: кальцій фолінат (лейковорин) – 500 мг/м<sup>2</sup> в 250 мл розчину 0,9 % натрію хлориду внутрішньовенно (в/в), 2-год інфузія щотижнево протягом 6 тижнів; 5-фторурацил – 600 мг/м<sup>2</sup> в/в через 1 год після введення лейковорину, щотижнево протягом 6 тижнів. Курс лікування складав 36 днів, х повторювали через 8 тижнів (схема Roswell Park).

II група (18 хворих) – досліджувана; у цих хворих вищезгадана терапія була доповнена застосуванням препаратів “Ербісол” та “Ербісол Ультрафарм” за схемою: “Ербісол” по 1 ампулі (2 мл) 2 рази на добу (вранці та ввечері) внутрішньом’язово (в/м) протягом перших 2-х тижнів лікування; “Ербісол Ультрафарм” по 1 ампулі (2 мл) 2 рази на добу (вранці та ввечері) в/м протягом наступних 20 днів, потім 2 дні “Ербісол” по 2 мл на добу (ввечері) в/м, а далі 20 днів призначали знову “Ербісол Ультрафарм” по 2 мл 2 рази на добу в/м. Курс лікування складав 56 днів, протягом яких було застосовано 80 ампул по 2 мл препарату “Ербісол Ультрафарм” та 30 ампул по 2 мл “Ербісол”. Наступні курси лікування також повторювали через 8 тижнів після останнього введення 5-фторурацилу.

III група (20 хворих) – досліджувана; у цих хворих вищезгадану терапію було доповнено застосуванням препаратів “Ербісол” та “Ербісол Ультрафарм” за схемою: “Ербісол” по 1 ампулі (2 мл) 2 рази на добу (вранці та ввечері) в/м протягом перших 15 днів лікування; “Ербісол Ультрафарм” призначали 4-ма циклами по 5 днів кожен, щоденно в/м по 2 ампули (4 мл) 2 рази на добу (вранці та ввечері). Такі п’ятиденні цикли проводилися з інтервалом 2 дні, під час яких щоденно застосовували “Ербісол” в/м в дозі 2 мл (ввечері). Курс лікування 45 днів протягом яких було застосовано 80 ампул по 2 мл препарату “Ербісол Ультрафарм” та 40 ампул по 2 мл “Ербісол”. Наступні курси лікування також повторювали через 8 тижнів після останнього введення 5-фторурацилу.

IV група (23 хворих) – досліджувана; хворі на РПК з метастазами в печінку, яким хіміотерапію не проводили. Лікування цих хворих проводили шляхом поєднаного застосування препаратів “Ербісол Ультрафарм”, “Ербісол” та рекомбінантного “Інтерферону-альфа” за схемою: “Ербісол” по 2 мл 1 раз на добу (ввечері) в/м протягом 2 днів лікування; “Ербісол® Ультрафарм” призначали 4-ма циклами по 5 днів кожен щоденно в/в краплинно по 3 ампули (6 мл) в розведенні розчином 0,9 % натрію хлориду до 200 мл. Такі п’ятиденні цикли проводили з інтервалом 2 дні, під час яких щоденно застосовували “Ербісол” в/м в дозі 2 мл (ввечері). Курс лікування 30 днів протягом яких було застосовано 60 ампул по 2 мл препарату “Ербісол Ультрафарм” та 10 ампул по 2 мл “Ербісол”. На тлі лікування препаратами класу “ЕРБІСОЛ” вводили ІФН-альфа в дозі 3 млн од. в/м щоденно протягом 30 днів (сумарна доза ІФН 90 млн од.) Наступні курси лікування повторювали через 8 тижнів.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ** Поєднання препарату “Ербісол® Ультрафарм” з щотижневою інфузією 5-фторурацилу підвищує ефективність лікування, збільшує тривалість часткового ефекту на 3,3-4,4 місяці, стабілізацію захворювання на 5,5-6,4 місяців, медіану виживаності на 6,3-7,1 місяців, а також зменшує токсичні прояви хіміотерапії і покра-

щує якість життя хворих. Сумісне застосування препаратів “Ербісол Ультрафарм”, “Ербісол” та ІФН- $\alpha$  в лікуванні хворих на дисемінований РПК збільшує тривалість часткового ефекту на 5,3 місяці, стабілізацію захворювання на 12,9 місяців, медіану виживаності на 7,8 місяців, а також зменшує токсичні прояви хіміотерапії і покращує якість життя хворих (табл. 1, 2).

**Таблиця 1. Порівняльна оцінка ефективності застосування препаратів класу “Ербісол” в комбінації з іншими лікарськими засобами при лікуванні хворих на дисемінований рак прямо кишки**

Результати лікування	Кількість хворих (%)			
	контроль	досліджувальні групи		
	I	II	III	IV
	n=20	n=18	n=20	n=23
Частковий ефект	5 (25 %)	4 (22,2 %)	4 (20,0 %)	5 (21,7 %)
Стабілізація захворювання	8 (40 %)	10 (55,6 %)	13 (65,0 %)	15 (65,2 %)
Прогресування захворювання	7 (35 %)	4 (22,2 %)	3 (15,0 %)	3 (13,0 %)
Тривалість часткового клінічного ефекту (місяці)	4,2 $\pm$ 0,6	7,5 $\pm$ 0,9	8,6 $\pm$ 0,8*	9,5 $\pm$ 1,1*
Тривалість стабілізації захворювання (місяці)	3,8 $\pm$ 0,4	9,3 $\pm$ 1,0*	10,2 $\pm$ 0,9*	16,7 $\pm$ 1,3*
Медіана виживаності хворих (місяці)	12,5	18,8	19,6	20,3

Примітка. \* –  $p < 0,05$  – порівняно з відповідним показником у хворих I групи.

**Таблиця 2. Побічні ефекти протипухлинно терапії під час лікування хворих на дисемінований рак прямо кишки**

Результати лікування	Кількість хворих (%)			
	контроль	досліджувальні групи		
	I	II	III	IV
Нейтропенія 1-2 ступеня	(3) 15 %	(2) 11 %	(2) 10 %	(0) 0 %
Діарея 1-2 ступеня	(6) 30 %	(3) 16,7 %	(2) 10 %	(0) 0 %
Нудота	(10) 50 %	(4) 22,2 %	(5) 25,0 %	(1) 4,4 %
Стоматит	(4) 20 %	(1) 5,6 %	(1) 5,0 %	(1) 4,4 %

**ВИСНОВКИ** Сумісне застосування препаратів “Ербісол Ультрафарм” та “Ербісол” як з щотижневою інфузією 5-фторурацилу або з ІФН- $\alpha$  підвищує ефективність схем медикаментозного лікування хворих на РПК з метастазами в печінку.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Одарюк Т.С., Воробьев Г.И., Шельгін Ю.А. Хирургия рака прямой кишки. – Москва: “Дедалус”, 2005. – 254 с.
- Гиачетти С. и соавт. Отдаленная выживаемость больных с неоперабельным колоректальным раком и метастазами в печени после инфузионной химиотерапии с применением фторурацила, лейковорина, оксалиплатина и проведения оперативного вмешательства // Онкология. – 2000. – Т. 2, № 1-2. – С. 119-125.
- Бондар Г.В., Думанский Ю.В., Грищенко С.В., Агарков В.І. Сучасні закономірності епідеміології колоректального раку в Донецькій області та Україні // Новоутворення. – 2009. – №3-4. – С. 13-18.
- Bleiberg H., Rongier P., Wilke H.Y. Management of Colorectal cancer London: Martin Dunitz Ltd, 1998. – 397 p.
- Борота А.В., Бондаренко Н.В., Кияшко А.Ю., Борота А.А. Адьювантная интрапортальная химиотерапия колоректального рака // Новоутворення. – 2007. – №2 – С. 103-108.
- Семикоз Н.Г., Башеев В.Х., Золотухин С.Э. и др. Специальное лечение больных распространенным неоперабельным раком прямой кишки // Новоутворення. – 2007. – №2. – С. 98-102.
- Николаенко А.Н. Основне направления в создании и внедрении нового лекарственного препарата “Эрбисол”. Новый

украинский медицинский препарат “Эрбисол”. – Киев, – 1994. – С. 4-9.

8. Базыка Д. Особенности влияния препаратов класса “Эрбисол” на экспрессию поверхностных маркеров клеток крови здоровых доноров и больных с иммунодепрессией клеточного иммунитета *in vitro* и в динамике лечения / Д. Базыка, А. Гладкий, Е. Корнилина, А. Николаенко // Вісник фармакології та фармації. – 2009. – № 1. – С. 39-47.

9. Дранник Г.Н., Кучеренко А.И., Фесенкова В.И. и др. Изучение влияния препаратов класса Эрбисол на продукцию цитокинов мононуклеарами периферической крови здоровых доноров и онкологических больных // Вісник фармакології та фармації. – 2006. – №7. – С. 12-15.

10. Болтіна І.В. Вивчення активності препарату “ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАФАРМ” в тесті на індукцію аберацій хромосом в культурі лімфоцитів периферично крові людини *in vitro* з метаболічною активацією та без не / І. В. Болтіна // Ліки. – 2004. – № 5-6. – С. 11-118.

11. Болтіна І.В. Новый препарат в лечении хронического гепатита С (часть 2) / И.В. Болтіна, А.Д. Вовк, И.В. Соляник, А.Н. Николаенко // Вісник фармакології та фармації. – 2005. – № 6. – С. 17-21.

12. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей. – Киев: ООО “Полиграф плюс”, 2006. – 482 с.

13. Гладкий А.В., Николаенко А.Н., Литвиненко А.А., Базыка Д.А. “Эрбисол” – препарат сопровождения при регионарной химиотерапии злокачественных опухолей печени // Фарм. Вісник. – 1999. – №1. – С. 23-26.

Отримано 14.06.10